

1) Family number: 12064121 ( JP7069879A) |  |  | full-text | status | citations | | > |  | 

**Title:** ANTIDIABETIC AGENT

**Abstract:**

Source: JP7069879A PURPOSE: To obtain an antidiabetic agent capable of effectively preventing or improving especially complication of diabetes. CONSTITUTION: This antidiabetic agent contains 10-hydroxydecanolic acid, hydroxydecanolic acid or 3,10-dihydroxydecanolic acid. These fatty acids have respectively a low 50% inhibition constant, i.e.,  $IC_{50}$  for bovine lens-derived AR(aldose reductase) or human placenta-derived AR and this antidiabetic agent, therefore, can effectively prevent or improve complication of diabetes.

**International class (IPC 8):** A61K31/20 A61K31/201 A61P3/08 A61P3/10 (Advanced/Invention);  
A61K31/18 A61K31/185 A61P3/00 (Core/Invention)

**International class (IPC 1-7):** A61K31/20 A61K31/201 A61P3/10

<b>Family:</b>	<b>Publication number</b>	<b>Publication date</b>	<b>Application number</b>	<b>Application date</b>
<u>Family Explorer</u>	JP3506737 B2	20040315	JP19930220107	19930903
	JP7069879 A2	19950314	JP19930220107	19930903

**Priority:** JP19930220107 19930903  
Priority Map

**Assignee(s):** (std): API KK

**Inventor(s):** (std): FUJITA YOKO ; KAWADE AKIYOSHI ; NONOGAKI TAKASHI ; WASHINO NORIYUKI

Applicant: Jacob Bar-Tana  
Serial No.: 10/735.439  
Filed: December 11, 2003  
Exhibit 7

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-069879

(43)Date of publication of application : 14.03.1995

---

(51)Int.Cl.

A61K 31/20

---

(21)Application number : 05-220107

(71)Applicant : API KK

(22)Date of filing : 03.09.1993

(72)Inventor : WASHINO NORIYUKI

KAWADE AKIYOSHI

FUJITA YOKO

NONOGAKI TAKASHI

---

(54) ANTIDIABETIC AGENT

(57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain an antidiabetic agent capable of effectively preventing or improving especially complication of diabetes.

**CONSTITUTION:** This antidiabetic agent contains 10-hydroxydecenoic acid, 10- hydroxydecanoic acid or 3,10-dihydroxydecanoic acid. These fatty acids have respectively a low 50% inhibition constant, i.e., IC50 for bovine lens-derived AR(aldose reductase) or human placenta-derived AR and this antidiabetic agent, therefore, can effectively prevent or improve complication of diabetes.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-69879

(43) 公開日 平成7年(1995)3月14日

(51) Int.Cl.  
A 6 1 K 31/20

識別記号 庁内整理番号  
ADP 9454-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数3 OL (全 3 頁)

(21) 出願番号 特願平5-220107

(22) 出願日 平成5年(1993)9月3日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成5年3月5日  
社団法人日本農芸化学会発行の「日本農芸化学会誌67巻  
3号」に発表

(71) 出願人 591045471

アビ株式会社

岐阜県岐阜市加納桜田町1丁目1番地

(72) 発明者 鷺野 憲之

岐阜市加納桜田町1丁目1番地 アビ 株  
式会社内

(72) 発明者 川出 明美

岐阜市加納桜田町1丁目1番地 アビ 株  
式会社内

(72) 発明者 藤田 陽子

岐阜市加納桜田町1丁目1番地 アビ 株  
式会社内

(74) 代理人 弁理士 恩田 博宣

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗糖尿病剤

(57) 【要約】

【目的】 特に糖尿病の合併症を効果的に治療したり、  
予防したりすることのできる抗糖尿病剤を提供する。

【構成】 抗糖尿病剤は10-ヒドロキシデセン酸、1  
0-ヒドロキシデカン酸又は3, 10-ジヒドロキシデ  
カン酸を含有する。そして、これらの脂肪酸は、牛水晶  
体由来AR (アルドースリダクターゼ) や人胎盤由来A  
Rに対する50%阻害率、すなわちIC<sub>50</sub>が低い値を示  
し、糖尿病の合併症の治療や予防を効果的に行うことが  
できる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 10-ヒドロキシデセン酸を含有することを特徴とする抗糖尿病剤。

【請求項2】 10-ヒドロキシデカン酸を含有することを特徴とする抗糖尿病剤。

【請求項3】 3, 10-ジヒドロキシデカン酸を含有することを特徴とする抗糖尿病剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は、糖尿病の治療や予防に利用される抗糖尿病剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 アルドースリダクターゼ (EC 1. 1. 1. 21) はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) 依存性の糖代謝に関与する酵素であり、糖尿病の合併症、特に末梢神経障害、網膜症、白内障、腎障害などの発症に深く関わっている。すなわち、糖尿病時のグルコース代謝はアルドースリダクターゼ (以下、AR という) により、グルコースからソルビトールへの変換が活発になる。しかも、ソルビトールは細胞膜透過性が低く細胞内部に貯留され、排泄されにくくなる。そのため、浸透圧亢進、細胞の膨張化などが起こり、先に述べた糖尿病の合併症が引き起こされる。

【0003】 そのポリオール代謝経路の異常が糖尿病の発症に深い関連があることから、最近多くのアルドースリダクターゼ阻害剤 (以下、ARI という) が開発され (代謝 Vol. 26, No 27, 629 頁, 1989 年)、一般名 Epalrestat のみが世界に先駆けて、日本で医療用医薬品として 1992 年に市販されている。この阻害剤は、現在糖尿病の合併症治療剤に適切な医薬品がないことも相まって、一般に使用されるようになっていく。

【0004】 元来、自然界に存在する草木の葉、樹脂などに広く存在するフラボノイド類に ARI 作用のあることは広く知られているが、食品の中にフラボノイド類以外の ARI が存在するという報告は皆無である。

【0005】 ところで、生理活性物質の宝庫ともいわれるローヤルゼリーについては、特開平 4-279597 号公報に開示されているように、多岐にわたる作用が報告されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 ところが、ローヤルゼリーによる作用の発揮される物質が特定されているものは少ない。ローヤルゼリーの有する抗糖尿病作用については、Kramer らが J. Insect Physiol. , Vol. 23, 293~295 頁, 1977 年において、インスリン様ペプチドをローヤルゼリー中に確認したとされている。

【0007】 しかし、その量が微量であることと、ローヤルゼリーが経口投与であることのため、従来いわれて

いる抗糖尿病作用を説明するものとはいえなかった。一方、臨床的に有効であったという報告は、国内、国外でなされているが、ローヤルゼリー中のどのような物質が抗糖尿病作用を発現するのかは解明されていない。

【0008】 この発明は上記のような従来の問題に着目してなされたものである。その目的とするところは、特に糖尿病の合併症を効果的に治療したり、予防したりすることのできる抗糖尿病剤を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】 上記目的を達成するために、請求項 1 に記載の抗糖尿病剤の発明では、10-ヒドロキシデセン酸を含有することを特徴とするものである。また、請求項 2 に記載の発明では、10-ヒドロキシデカン酸を含有することを特徴とするものである。さらに、請求項 3 に記載の発明では、3, 10-ジヒドロキシデカン酸を含有することを特徴とするものである。

【0010】

【作用】 この発明の 10-ヒドロキシデセン酸、10-ヒドロキシデカン酸又は 3, 10-ジヒドロキシデカン酸は、アルドースリダクターゼ阻害機能を有している。そのため、グルコース代謝において、グルコースからソルビトールへの変換が抑制されることから、糖尿病の予防や治療が効果的に行われる。

【0011】

【実施例】 以下に実施例をあげてこの発明をさらに具体的に説明する。

【実施例 1】 この実施例では AR の調製法及び活性測定法を示す。

【0012】 新鮮な牛水晶体を、1 mM メルカプトエタノールを含む 9 倍量の生理食塩水に加えてホモジネートし、3000 回転で 10 分間の遠心分離操作にて破砕分画を行い、蒸留水に対して透析を行った。そして、DEAE セルロースカラムクロマトグラフィーにより、塩化ナトリウムのリニアグラジエント溶出を行い、AR 画分を集めた。また、同様にして、人胎盤由来の AR 画分を集めた。

【0013】 これらの画分を用いて補酵素の NADPH を用い、酵素活性を測定し、ARI の酵素阻害作用を測定した。

【実施例 2】 この実施例では ARI の精製法及び AR 阻害活性について説明する。なお、この精製法や同定法自体は周知のものである。

【0014】 新鮮な生ローヤルゼリーに等量のエチルアルコールを加え、攪拌後上清を分取し、減圧濃縮後、逆相 HPLC を用い、アセトニトリルと水の溶出溶媒で ARI 作用の強い画分を分取した。さらに、再クロマトを実施し、シリカゲルカラムクロマト (クロロホルム: メタノール = 4 : 1) で溶出した。単離した ARI は、NMR、質量分析 (MS) で同定した。同定された ARI は、10-ヒドロキシデセン酸、10-ヒドロキシデカ

ン酸及び3, 10-ジヒドロキシデカン酸であった。

【0015】また、ARIの阻害試験を行い、前記牛水晶体由来AR及び人胎盤由来のARに対する50%阻害率のときの試料濃度、すなわちIC<sub>50</sub>を測定した。なお、AR阻害活性は、Biochem. Pharm., 20, p1637~1648 (1971)及び Anal. Biochem., 84, p361~369(1978) に準じ \*

\*た周知の方法により、吸光度340nmの変化率に基づいて測定した。その結果を表1に示す。また、対照例としてフラボノール誘導体であるケルセチンのIC<sub>50</sub>を示した。

【0016】

【表1】

実施例 又は 対照例	試料	牛水晶体由来 ARに対する IC <sub>50</sub>	人胎盤由来AR に対する IC <sub>50</sub>
実施例1	10-ヒドロキシデセン酸	10 μM	0.52 μM
実施例2	10-ヒドロキシデカン酸	1.3 μM	0.11 μM
実施例3	3, 10-ジヒドロキシデカン酸	0.82 μM	0.07 μM
対照例1	ケルセチン	1 μM	0.7 μM

【0017】表1に示したように、実施例1~3の3つの脂肪酸は、IC<sub>50</sub>の値が相当小さく、牛水晶体由来ARに対するIC<sub>50</sub>は特に実施例2及び3の脂肪酸が対照例1のケルセチンとほぼ同等である。また、人胎盤由来ARに対するIC<sub>50</sub>は実施例1~3の脂肪酸がいずれもケルセチンのIC<sub>50</sub>よりも小さい。そのため、これらの脂肪酸はARIの酵素阻害効果に優れていることがわかる。従って、これらの脂肪酸は、糖尿病による末梢神経障害、網膜症、白内障、腎障害などの合併症を効果的に治療したり、予防したりすることができる。

【0018】なお、この発明は上記実施例に限定されるものではなく、発明の趣旨から逸脱しない範囲で例えば以下のように構成を変更して具体化してもよい。

(1) 10-ヒドロキシデセン酸、10-ヒドロキシデ

カン酸及び3, 10-ジヒドロキシデカン酸のうちの2種以上の成分を組合せて含有するように構成すること。

(2) この発明の抗糖尿病剤を経口摂取組成物として用いること。

(3) ローヤルゼリー中又は健康食品などの他の食品に10-ヒドロキシデセン酸、10-ヒドロキシデカン酸又は3, 10-ジヒドロキシデカン酸を配合して抗糖尿病剤とすること。

【0019】

【発明の効果】以上詳述したように、この発明の抗糖尿病剤によれば、特に糖尿病の合併症を効果的に治療したり、予防したりすることができるという優れた効果を奏する。

フロントページの続き

(72)発明者 野々垣 孝

岐阜市加納桜田町1丁目1番地 アビ 株式会社内